



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 540**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

C07F 9/6506 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02807339 .3**

96 Fecha de presentación : **25.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1504012**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Preparación de ácidos bisfosfónicos y sus sales.**

30 Prioridad: **29.04.2002 IT MI02A0908**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2010

73 Titular/es: **CHEMI S.p.A.**
Via Dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo, Milano, IT

72 Inventor/es: **De Ferra, Lorenzo;**
Turchetta, Stefano;
Massardo, Pietro y
Casellato, Paolo

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 338 540 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

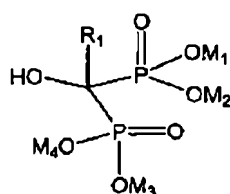
Preparación de ácidos bisfosfónicos y sus sales.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos bisfosfónicos y sus sales farmacológicamente activas.

10 **Estado de la técnica**

Los ácidos bisfosfónicos y sus sales, que forman el objeto de la presente solicitud de patente son compuestos descritos por la siguiente fórmula estructural:



(1)

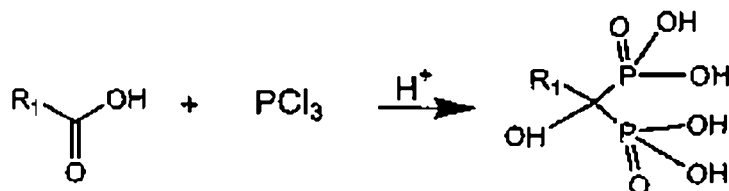
en la que M_1, M_2, M_3, M_4 se seleccionan entre H, y un catión monovalente.

Los siguientes compuestos pertenecen a esta clase de moléculas y se usan en el tratamiento de la osteoporosis (véase Tabla 1) según los diferentes significados que puede adoptar R_1 .

TABLA 1

$R_1 = \text{CH}_3$	ácido etidrónico
$R_1 =$	ácido zoledrónico
$R_1 =$	ácido risedrónico
$R_1 =$	ácido minodrónico
$R_1 =$	ácido pamidrónico
$R_1 =$	ácido alendrónico
$R_1 =$	ácido neridrónico
$R_1 =$	ácido olpadrónico
$R_1 =$	ácido ibandrónico

En lo que respecta a los procedimientos de síntesis, estos compuestos se sintetizan partiendo del ácido carboxílico correspondiente según el esquema de síntesis que aparece en el Diagrama 1.



Partiendo del ácido, por salificación posterior de los protones ácidos, se pueden obtener las diversas sales.

Un problema encontrado habitualmente en la preparación de estos compuestos es la formación, durante la reacción, de masas muy densas que no se pueden agitar, que hacen que la síntesis industrial de estas sustancias sea problemática.

En la bibliografía se han publicado diversos documentos que describen técnicas de síntesis de los compuestos listados en la Tabla 1.

El documento US 4621077, que se refiere al ácido alendrónico y al ácido neridrónico, describe el uso de clorobenceno como disolvente en la síntesis. La aplicación de esta técnica da lugar a la obtención de masas sólidas y que no se pueden agitar en el transcurso de la reacción. Otra serie de patentes (US4407761, US4 32 7 03 9, US4304734, US4267108, US4054598) contempla el uso de clorobenceno como disolvente de reacción, pero en estos casos también se encuentran de nuevo con los inconvenientes descritos anteriormente.

Los documentos US4922007, US5019651 y US5510517, así como J. Org. Chem. 60, 8310, (1995), contemplan el uso de ácido metanosulfónico como disolvente de reacción. Esto hace posible obtener masas que se pueden agitar en el transcurso de la reacción. No obstante, esta técnica, como se informa en J. Org. Chem. 60, 8310, (1995), conlleva riesgos de seguridad ya que ese disolvente da lugar a reacciones incontrolables en las condiciones de reacción, cuando la temperatura de las mezclas reaccionantes sobrepasa los 85°C.

El documento WO 9834940 emplea polialquilenglicoles como disolventes de reacción para la síntesis de ácido alendrónico; no obstante, estos disolventes tienen un coste elevado y son difíciles de eliminar del producto final, dado su elevado punto de ebullición.

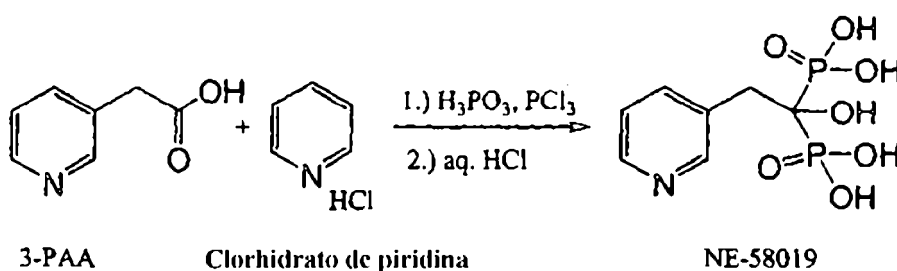
En el documento WO 0049026, partiendo de un derivado nitrógeno-protégido del ácido β -aminopropiónico para evitar los problemas conocidos de agitación de la mezcla de reacción, se hace uso de ácido ortofosfórico como medio de reacción. La derivación del producto de partida en cualquier caso convierte el procedimiento de síntesis en algo difícil de manejar y supone la necesidad de introducir etapas adicionales para la protección y desprotección.

El documento US 5792885 sintetiza ácido pamidrónico a partir de un derivado nitrógeno-protégido del ácido γ -aminobutírico, en hidrocarburos aromáticos como disolventes de reacción. Este procedimiento presenta los mismos inconvenientes ilustrados para el procedimiento descrito en el documento WO 0049026.

El documento WO 0110874 contempla el uso de anhídrido metanosulfónico como disolvente para producir ácido alendrónico, pero el elevado coste del disolvente hace que el procedimiento sea difícil de aplicar a nivel industrial.

El documento WO 0157052, ejemplo 2 describe:

“Bisfosforilación de 3-PAA HCl para dar ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden-1,1-bisfosfónico



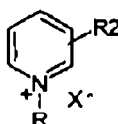
La mezcla de 5 equivalentes de ácido fosforoso, 1,5 equivalentes de clorhidrato de piridina y 3-PAA se funde junta hasta que se forma un fundido uniforme (80-90°C). A continuación se añaden 2,1 equivalentes de piridina. La reacción se enfría a 70°C aproximadamente y se añaden lentamente 2 equivalentes de PCl_3 . La mezcla se calienta a 70°C aproximadamente durante 3,5 horas. Se añade agua y HCl, la reacción se hidroliza durante 30 minutos aproximadamente a 45 minutos aproximadamente a 75°C para dar risedronato después de la cristalización en ácido acuoso/IPA.”

Problema técnico

Así, se tenía la necesidad de disponer de un procedimiento general para la preparación de los compuestos descritos en la Tabla 1 que no presentara los inconvenientes de los procedimientos conocidos en la materia.

Resumen de la invención

El presente solicitante ahora ha descubierto de manera inesperada que, usando como disolventes de reacción en la síntesis de los compuestos descritos en el Diagrama 1 los denominados líquidos iónicos de las fórmulas siguientes es posible convertir los materiales en bruto en los productos deseados, evitando los inconvenientes de los procedimientos conocidos en la técnica anterior:



en las que cada R puede ser independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado, un cicloalquilo que contiene entre 5 y 6 átomos de carbono, alquilenarilo, o arilo; R₂ es H o un grupo alquilo C₁-C₁₈ lineal o ramificado, X⁻ es un anión seleccionado del grupo constituido por halogenuro, BF₄⁻, PF₆⁻ o AlCl₄⁻. El cloruro de tributilamonio es particularmente preferido, que se funde a 60°C aproximadamente.

Además, el disolvente usado es económicamente ventajoso y fácil de recuperar y de reciclar.

En consecuencia, lo que forma el objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los principios activos descritos en la Tabla 1, que comprenden la reacción de los materiales en bruto apropiados con ácido fosforoso y tricloruro de fósforo, el tratamiento posterior con agua ácida y el posible tratamiento final con una disolución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en líquidos iónicos a una temperatura de entre 15°C y 120°C.

Descripción detallada la invención

M₁-M₄ se seleccionan preferentemente entre los cationes de los metales alcalinos, H, cationes de aminas alifáticas o cicloalifáticas, y más preferentemente son sodio y/o H.

La temperatura a la que los disolventes iónicos anteriormente mencionados son líquidos preferentemente está entre 20°C y 100°C.

Además los disolventes son fáciles de preparar con procedimientos de tipo convencional, no crean problemas de seguridad en la medida en que no provocan reacciones incontrolables, y además proporcionan la indudable ventaja de que se pueden recuperar y reutilizar para diversos ciclos de producción.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustraciones no limitantes del procedimiento que forma el objeto de la presente invención.

Ejemplo 1A*Formación del disolvente de reacción (cloruro de tributilamonio)*

Un reactor de 3 l equipado con una trampa Dean-Stark y un embudo de goteo se cargó con 150 ml de tolueno y 334,3 g de tributilamina. La disolución se enfrió a 25-30°C y desde el embudo de goteo se añadieron 152,6 ml de ácido clorhídrico acuoso al 33%, mientras se controla que la temperatura no sobrepase los 40°C. La disolución homogénea así obtenida a continuación se destila en condiciones de vacío (50 mm de Hg) hasta que la temperatura interna alcanza los 80°C y no se destila más líquido del reactor. La mezcla así obtenida consta de cloruro de tributilamonio y está lista para su uso en las reacciones de formación posteriores de ácidos bisfosfónicos.

Ejemplo 1B*Preparación de alendronato sódico*

A la fase líquida obtenida en el Ejemplo 1, mantenida a 70°C, se le añadieron 79,5 g de ácido fosforoso y a continuación 100 g de ácido γ-aminobutírico. La temperatura de la mezcla se llevó a 60°C, y desde el embudo de goteo se le añadieron 266,4 g de tricloruro de fósforo durante un intervalo de una hora aproximadamente, manteniendo la

ES 2 338 540 T3

temperatura interna entre 60°C y 65°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante dos horas a 60°C, y a continuación se enfrió a 20°C. Se añadieron 410 ml de agua desionizada, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 40°C. Al final de la adición, la temperatura se llevó hasta 90°C y se mantuvo en estas condiciones durante 2 horas. Después de enfriar a 10°C, se añadieron 1093 ml de hidróxido sódico acuoso al 30% a la mezcla de reacción, hasta que el pH final es de 11-12. La capa superior resultante, que consta de tributilamina, se separó. La tributilamina posteriormente se puede tratar con ácido clorhídrico acuoso, como se describe en el Ejemplo 1A, para volver a obtener cloruro de tributilamonio como disolvente de reacción.

La fase acuosa se trata con ácido clorhídrico acuoso al 33% para llevar el pH de la disolución a $4,3 \pm 0,1$. A continuación la fase acuosa se añade por goteo sobre 7000 ml de metanol con agitación, provocando la separación de un precipitado pesado, que a continuación se filtra y se lava con 500 ml de metanol.

Se obtienen 1366 g de alendronato sódico en bruto, que a continuación se disuelven a 75°C en 3600 ml de agua desionizada. A continuación la disolución se filtra a 75°C y se deja cristalizar enfriando lentamente, hasta que la mezcla alcanza 5°C. El sólido cristalino obtenido se filtra y se lava con 2 x 100 ml de agua desionizada y a continuación se seca a 50°C durante 12 horas para obtener 97,8 g de alendronato sódico (31% de rendimiento).

Ejemplo 2

Preparación de ácido zoledrónico

20 g de cloruro de tributilamonio, preparados como en el Ejemplo 1A, se pusieron en un matraz de 100 ml equipado con refrigerante, agitador magnético, embudo de goteo y termómetro. El sólido se fundió a 60°C, y a continuación se añadieron 3,2 g de ácido fosforoso y 5,0 g de ácido 2-(1-imidacil)-acético. A continuación la temperatura de la mezcla se llevó hasta 65-70°C, y desde el embudo de goteo se añadieron lentamente 10,9 g de PCl_3 . Una vez la adición se hubo completado, la mezcla se llevó a 80°C y se mantuvo en esas condiciones durante dos horas, al final de las cuales se añadieron 20 ml de agua desionizada. La mezcla se llevó a 90°C y se mantuvo en esas condiciones durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 50 ml de NaOH al 33% a la mezcla, hasta que se alcanzó un pH de la mezcla ≥ 12 . Las dos fases que se habían formado se separaron, y se añadieron 20 ml de tolueno a la fase inferior acuosa, agitando la mezcla durante 15 minutos. Una vez más las fases se separaron, y la fase acuosa se llevó a pH 1 con la adición de HCl al 33%. A continuación la disolución acuosa se añadió por goteo sobre 300 ml de metanol. El sólido que precipita se filtró y se lavó con 50 ml de metanol.

Al sólido filtrado se le añadieron 70 ml de agua desionizada, y la mezcla se calentó a 80°C y se mantuvo en estas condiciones durante 1 hora. A continuación la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con 20 ml de agua desionizada para obtener 4,2 g del producto deseado, que se secó a 50°C sobre vacío durante 6 horas. El peso del producto seco es de 2,8 g.

Ejemplo 3

Preparación de ácido risedrónico

Se sigue el mismo procedimiento de preparación que el descrito en el Ejemplo 3, usando 5,4 g de ácido 2-(3-piridil)-acético en lugar de ácido 2-(1-imidacil)-acético; se obtienen 3,5 g del producto deseado.

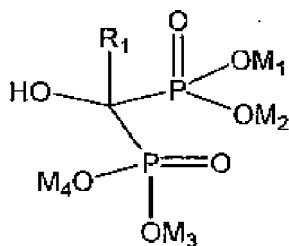
Ejemplo 4

Preparación de pamidronato sódico

Se sigue el mismo procedimiento de preparación que el descrito en el Ejemplo 1, usando 86,4 g de ácido β -aminopropiónico en lugar de ácido γ -aminobutírico; se obtienen 81,5 g del producto deseado.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos bisfosfónicos y sus sales con la fórmula (1),

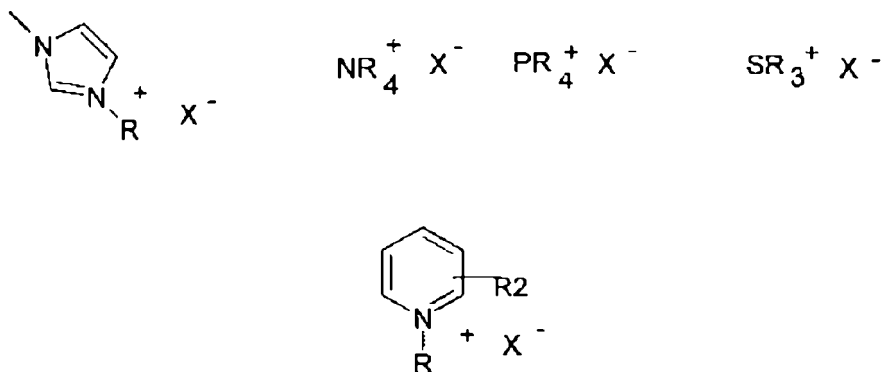


(1)

en la que R_1 tienen los significados indicados en la siguiente Tabla 1:

$R_1 = \text{CH}_3$	ácido etidrónico
$R_1 =$	ácido zoledrónico
$R_1 =$	ácido risedrónico
$R_1 =$	ácido minodrónico
$R_1 =$	ácido pamidrónico
$R_1 =$	ácido alendrónico
$R_1 =$	ácido neridrónico
$R_1 =$	ácido olpadrónico
$R_1 =$	ácido ibandrónico

y en la que M_1, M_2, M_3 , y M_4 se seleccionan entre H, y un catión monovalente, que comprende la reacción de ácidos con la fórmula $R_1\text{-CO}_2\text{H}$, en la que R_1 tiene los significados mencionados anteriormente, con ácidos y tricloruro de fósforo, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 15°C y 120°C en un disolvente que consta de uno o una mezcla de líquidos iónicos seleccionados del grupo constituido por:



en las que cada R puede ser independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ lineal o ramificado, un cicloalquilo que contiene entre 5 y 6 átomos de carbono, alquilenarilo, o arilo; R_2 es H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ lineal o ramificado, X^- es un anión seleccionado del grupo constituido por halogenuro, BF_4^- , PF_6^- o AlCl_4^- .

ES 2 338 540 T3

2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la temperatura a la cual los disolventes iónicos anteriormente mencionados son líquidos está entre 20°C y 100°C.

3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque M_1 - M_4 se seleccionan entre cationes de un metal alcalino, H o los cationes de aminas alifáticas o cicloalifáticas.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque M_1 - M_4 se seleccionan entre H y/o sodio.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65